

JP1265089

Publication Title:

NOVEL 1-(IMIDAZOL-4-YL)METHYLBENZIMIDAZOLE DERIVATIVE,
PRODUCTION THEREOF AND ANTIULCER AGENT CONTAINING THE SAME
DERIVATIVE

Abstract:

NEW MATERIAL: A compound expressed by formula I [$R_{<1>}$ is H, halogen, lower alkyl or lower alkoxy; Z is S, O or NH; $R_{<2>}$ is H, lower alkanoyl or (substituted) lower alkyl, provided that $R_{<2>}$ is not H when Z is S] and acid addition salt thereof.

EXAMPLE: 1-(2,5-Dimethylimidazol-4-yl)methyl-2-methylthiobenzimidazole.

USE: An antiulcer agent.

PREPARATION: A benzimidazole derivative expressed by formula II [e.g., 1-(2,5-dimethylimidazol-4-yl)methyl-2-mercaptobenzimidazole] is reacted with a compound expressed by the formula $R_{<3>-X}$ (X is halogen) to afford the aimed compound expressed by formula I (Z is S).

Data supplied from the esp@cenet database - <http://ep.espacenet.com>

⑫ 公開特許公報(A)

平1-265089

⑤ Int. Cl.⁴C 07 D 403/06
A 61 K 31/415

識別記号

2 3 3
A C L

庁内整理番号

6742-4C

⑬ 公開 平成1年(1989)10月23日

審査請求 未請求 請求項の数 8 (全15頁)

⑭ 発明の名称 新規1-(イミダゾール-4-イル)メチルベンズイミダゾール誘導体およびその製造法ならびにこれを含有する抗潰瘍剤

⑮ 特 願 昭63-91725

⑯ 出 願 昭63(1988)4月15日

⑰ 発 明 者 森 田 光 埼玉県大里郡江南町大字押切字沼上2512-1 ゼリア新薬工業株式会社中央研究所内

⑱ 発 明 者 大 久 保 明 弘 埼玉県大里郡江南町大字押切字沼上2512-1 ゼリア新薬工業株式会社中央研究所内

⑲ 発 明 者 丹 羽 誠 一 埼玉県大里郡江南町大字押切字沼上2512-1 ゼリア新薬工業株式会社中央研究所内

⑳ 出 願 人 ゼリア新薬工業株式会社 東京都中央区日本橋小舟町10番11号

㉑ 代 理 人 弁理士 南 孝 夫

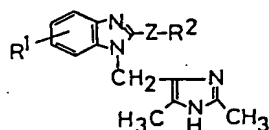
明 細 書

1. 発 明 の 名 称

新規1-(イミダゾール-4-イル)メチルベンズイミダゾール誘導体およびその製造法ならびにこれを含有する抗潰瘍剤

2. 特 許 請 求 の 範 囲

1) 一般式(1)



(1)

(式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基を表わし、ZはS、OまたはNHを表わし、R²は水素原子、低級アルカノイル基または低級アルキル基であり、この低級アルキル基は置換基として低級アルケニル

基、シアノ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、モルホリノカルボニル基もしくは低級アルカノイル基を有していてもよい。ただし、ZがSである場合、R²は水素原子ではない。)で表わされるベンズイミダゾール誘導体およびその酸付加塩。

2) 前記一般式(1)においてZがSであって、R²が低級アルカノイル基または低級アルキル基であり、この低級アルキル基は置換基として低級アルケニル基、シアノ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、モルホリノカルボニル基もしくは低級アルカノイル基を有していてもよい請求項1に記載のベンズイミダゾール誘導体およびその酸付加塩。

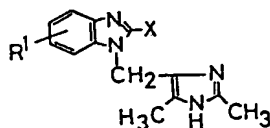
3) 前記一般式(1)においてZがOであって、R²が水素原子もしくは低級アルキル基である請求項1に記載のベンズイミダゾール誘導体およびその酸付加塩。

4) 前記一般式(1)においてZがNHであって、R²が水素原子、低級アルキル基もしくは低級アル

カノイル基である請求項1に記載のベンズイミダゾール誘導体およびその酸付加塩。

5) 請求項1～4各項に記載のベンズイミダゾール誘導体またはその薬理学的に許容される酸付加塩を有効成分として含有することを特徴とする抗潰瘍剤。

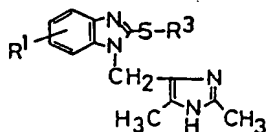
6) 一般式(II)



(II)

(式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基を表わし、Xはハロゲン原子を表わす。)で表される化合物およびその酸付加塩。

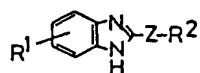
7) 一般式(III)



(V)

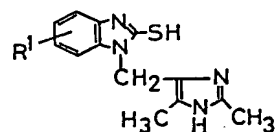
(式中、R¹およびR³は前記の定義を有する。)で表わされるベンズイミダゾール誘導体の製造法。

8) 一般式(VI)



(VI)

(式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基を表わし、ZはS、OまたはNHを表わし、R²は水素原子、低級アルカノイル基または低級アルキル基であり、この低級アルキル基は置換基として低級アルケニル基、シアノ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、モルホリノカルボニル基もしくは低級アルカノイル基を有していても



(III)

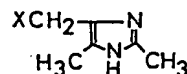
(式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基を表わす。)で表わされるベンズイミダゾール誘導体を、一般式(IV)



(IV)

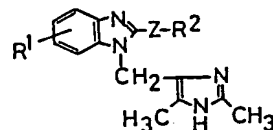
(式中、R³は低級アルカノイル基または低級アルキル基であり、この低級アルキル基は置換基として低級アルケニル基、シアノ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、モルホリノカルボニル基もしくは低級アルカノイル基を有していてもよく、Xはハロゲン原子を表わす。)で表わされる化合物と反応させることを特徴とする一般式(V)

よい。ただし、ZがSである場合、R²は水素原子ではない。)で表わされるベンズイミダゾール誘導体を一般式(VII)



(VI)

(式中、Xはハロゲン原子を表わす。)で表わされる化合物と反応させることを特徴とする一般式(I)



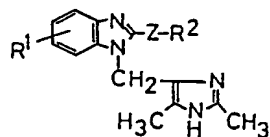
(I)

(式中、R¹、R²およびZは前記の定義を有する。)で表わされるベンズイミダゾール誘導体の製造法。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、抗潰瘍作用を有する一般式(1)



(1)

(式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基を表わし、Zは、S、OまたはNHを表わし、R²は水素原子、低級アルカノイル基または低級アルキル基であり、この低級アルキル基は置換基として低級アルケニル基、シアノ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、モルホリノカルボニル基もしくは低級アルカノイル基を有していてもよい。ただし、ZがSである場合、R²は水素原子ではない。)で表わされる新規なベンズイミダゾール誘導体およびその薬理学的に許容される酸付

期治療下に認められる胃粘膜の防禦因子の低下が問題となり、シメチジン使用中断後の再発潰瘍の大きな原因になるといわれている。

そのため、これらの副作用を軽減し、防禦因子を増強する優れた抗潰瘍薬が求められている。

〔発明の開示〕

本発明者らは上記のごとき優れた抗潰瘍薬を得るため鋭意研究を行った結果、前記一般式(1)で表わされる1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチルベンズイミダゾール誘導体が防禦因子増強作用を有し、低毒性の優れた抗潰瘍物質であることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は前記一般式(1)で表わされる新規1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチルベンズイミダゾール誘導体およびその酸付加塩を提供するものである。

また、本発明は前記一般式(1)で表わされるベンズイミダゾール誘導体の新規な製造法を提供するものである。さらにまた、本発明は前記一般

式(1)で表わされるベンズイミダゾール誘導体を有効成分として含有する抗潰瘍剤を提供するのである。

〔従来技術〕

従来、胃酸の分泌を抑制する抗潰瘍薬としては一群の抗コリン薬が使用されており、近年はヒスタミンH₂受容体遮断薬であるシメチジンやラニチジンが開発され広く、臨床に用いられている。

消化性潰瘍の発生病序は複雑であるが、胃腸粘膜に対する攻撃因子と防禦因子のバランスが崩れることにより発生するといわれている。現在使用されている消化性潰瘍への治療薬は、攻撃因子である胃酸分泌を抑制する薬剤が主である。

しかし、攻撃因子である胃酸の分泌を抑制するだけでは潰瘍の予防や治療には不十分であり、胃酸の分泌を抑制する抗コリン薬でも潰瘍の悪化および再発の予防には限界がある。

また、シメチジンには好ましくない中枢作用や抗アンドロゲン作用などの副作用があり、特に長

式(1)で表わされるベンズイミダゾール誘導体を有効成分として含有する抗潰瘍剤を提供するのである。

本発明の新規1-(イミダゾール-4-イル)メチルベンズイミダゾール誘導体についてさらに詳細に説明すれば、一般式(1)の定義における“低級アルキルまたは低級アルカノイル”の語は炭素数1ないし6個を有する直鎖状または分枝状の炭素鎖を有するアルキルまたはアルカノイルを意味する。すなわち、低級アルキル基は、たとえばメチル基、エチル基、イソプロピル基、イソブチル基などを意味し、低級アルカノイル基は、たとえばアセチル基、プロピオニル基などを意味する。また、置換基としてアルケニル基を有するアルキル基の例としてはアリル基、2-ペンテニル基などが挙げられ、シアノ基を有するアルキル基としては、たとえばシアノメチル基、2-シアノエチル基、3-シアノプロピル基などが挙げられ、ヒドロキシ基を有するアルキル基としては、たとえば2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシブ

ロピル基などが挙げられ、カルボキシ基を有するアルキル基としては、たとえばカルボキシメチル基、2-カルボキシエチル基などが挙げられ、低級アルコキシカルボニル基を有するアルキル基としては、たとえばメトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基などが挙げられ、低級アルカノイル基を有するアルキル基としては、たとえばアセトニル基、プロピオニルメチル基などが挙げられる。また、ハロゲン原子は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子である。

また、本発明化合物はイミダゾール環の互変異性による2種の異性体が存在するが、いずれの化合物も本発明の範囲内に包含される。

本発明化合物(1)の代表的なものとしては、次の化合物が例示される。

- ・ 1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-メチルチオベンズイミダゾール
- ・ 1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-エチルチオベンズイミダゾール

ダゾール-4-イル)メチルベンズイミダゾール

- ・ 2-カルボキシメチルチオ-1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチルベンズイミダゾール
- ・ 1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-エトキシカルボニルメチルチオベンズイミダゾール
- ・ 1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-モルホリノカルボニルメチルチオベンズイミダゾール
- ・ 1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-ヒドロキシベンズイミダゾール
- ・ 1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-メトキシベンズイミダゾール
- ・ 2-アミノ-1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチルベンズイミダゾール
- ・ 2-アセトアミノ-1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチルベンズイミダゾール

ル

- ・ 1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-イソプロピルチオベンズイミダゾール
- ・ 1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-イソブチルチオベンズイミダゾール
- ・ 2-アセチルチオ-1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチルベンズイミダゾール
- ・ 2-アセトニルチオ-1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチルベンズイミダゾール
- ・ 2-シアノメチルチオ-1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチルベンズイミダゾール
- ・ 1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-(2-ヒドロキシエチル)チオベンズイミダゾール
- ・ 2-アリルチオ-1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチルベンズイミダゾール

ール

- ・ 1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-5-メチル-2-メチルチオベンズイミダゾール
- ・ 2-アセチルチオ-1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-5-メチルベンズイミダゾール
- ・ 1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-(2-ヒドロキシエチル)チオ-5-メチルベンズイミダゾール
- ・ 1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-ヒドロキシ-5-メチルベンズイミダゾール
- ・ 1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-5-エチル-2-ベンチルチオベンズイミダゾール
- ・ 2-カルボキメチルチオ-1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-5-エチルベンズイミダゾール
- ・ 2-アセトアミノ-1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチルベンズイミダゾール

- ミダゾール-4-イル)メチル-5-エチルベンズイミダゾール
- ・2-アリルチオ-1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-5-エチルベンズイミダゾール
- ・1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-5-フルオロ-2-イソプロピルチオベンズイミダゾール
- ・1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-5-フルオロ-2-メトキシベンズイミダゾール
- ・2-アセトアミノ-1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-5-フルオロベンズイミダゾール
- ・5-クロロ-1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-メチルチオベンズイミダゾール
- ・2-アセチルチオ-5-クロロ-1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチルベンズイミダゾール

ベンズイミダゾール

- ・5-プロモ-1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-エトキシカルボニルメチルチオベンズイミダゾール
- ・5-プロモ-1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-ヒドロキシベンズイミダゾール
- ・5-プロモ-1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-エトキシベンズイミダゾール
- ・1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-5-メトキシ-2-メチルチオベンズイミダゾール
- ・1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-イソプロピルチオ-5-メトキシベンズイミダゾール
- ・2-アセチルチオ-1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-5-メトキシベンズイミダゾール
- ・2-カルボキシメチルチオ-1-(2, 5-ジ

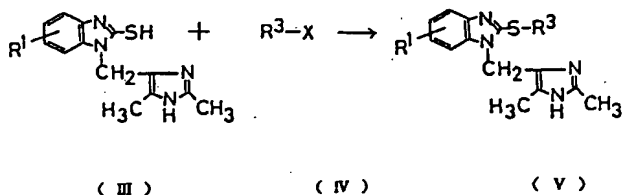
- ・5-クロロ-1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-(2-ヒドロキシエチル)チオベンズイミダゾール
- ・5-クロロ-1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-ホルホルノカルボニルメチルチオベンズイミダゾール
- ・2-アミノ-5-クロロ-1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチルベンズイミダゾール
- ・2-アリルチオ-5-クロロ-1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチルベンズイミダゾール
- ・5-プロモ-1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-エチルチオベンズイミダゾール
- ・5-プロモ-1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-イソプロピルチオベンズイミダゾール
- ・5-プロモ-1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-イソブチルチオ

メチルイミダゾール-4-イル)メチル-5-メトキシベンズイミダゾール

- ・2-アセトアミノ-1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-5-メトキシベンズイミダゾール
- ・1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-5-メトキシ-2-メチルアミノベンズイミダゾール
- ・1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-5-エトキシ-2-イソブチルチオベンズイミダゾール
- ・2-シアノメチルチオ-1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-5-エトキシベンズイミダゾール
- ・2-アリルチオ-1-(2, 5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-5-エトキシベンズイミダゾール

次に本発明に係わる前記一般式(1)で表わされる化合物の製造法について述べる。一般式(1)

において、ZがSである化合物は、たとえば次の反応式に示される方法により製造できる。



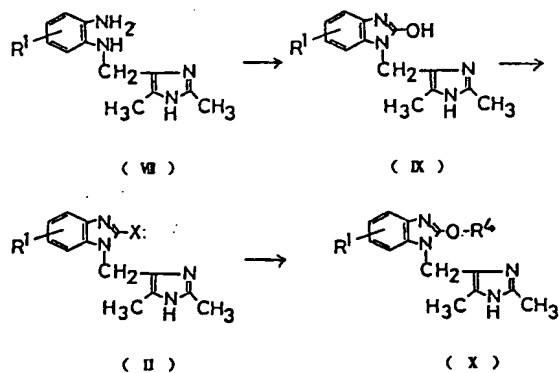
(式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基を表わし、 R^3 は低級アルカノイル基または低級アルキル基であり、この低級アルキル基は置換基として、低級アルケニル基、シアノ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、モルホリノカルボニル基もしくは低級アルカノイル基を表わし、Xはハロゲン原子を表わす。)

すなわち、一般式(III)で表わされる2-メルカプトベンズイミダゾール誘導体と一般式(IV)で表わされるハロゲン化物を適当な溶媒中、塩基

である。

反応時間は、約0.1時間ないし48時間、通常約0.5時間ないし24時間である。

また、前記一般式(I)においてZがOである化合物は、たとえば次の反応式に示される方法により製造することができる。



(式中、 R^1 は前記の定義を表わし、 R^4 は低級アルキル基を表わし、Xはハロゲン原子を表わす。)

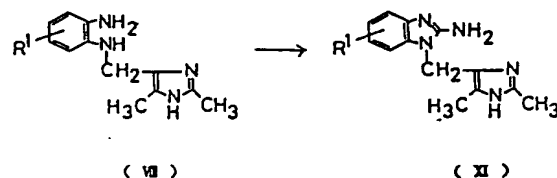
すなわち、一般式(VII)で表わされるフェニレ

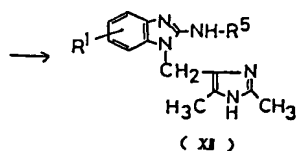
の存在下または非存在下で反応させることにより一般式(V)で表わされる化合物を製造することができる。ただし、 R^3 がモルホリノカルボニルアルキル基の化合物は、上記反応により得られる R^3 がアルコキシカルボニルアルキル基の化合物にモルホリンを作用させることにより製造することもできる。反応溶媒としては、たとえば水、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどのプロトン性溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルセロソルブ、テトラヒドロフランなどの非プロトン性溶媒；ピリジン、トリエチルアミンなどの塩基性溶媒を挙げることができる。これらの溶媒は単独で用いてもあるいは2種以上の混合溶媒として用いてもよい。また塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウムなどの無機塩基；ナトリウムアルコキシド、ピリジン、トリエチルアミンなどの有機塩基を挙げることができる。

反応温度は、約0℃ないし用いた溶媒の沸点付近までであり、通常は室温から約100℃の範囲

ンジアミン誘導体を、たとえばシアン酸カリウム、尿素などを用いて閉環させることにより一般式(X)で表わされる所望の化合物が製造でき、ついでそれを、オキシ塩化リン、オキシ臭化リンなどのハロゲン化剤でハロゲン化して、一般式(II)で表わされる化合物とし、さらにナトリウムアルコキシドと反応させることにより、一般式(X)で表わされる所望の化合物を製造することができる。

また、前記一般式(I)においてZがNHである化合物は、たとえば次の反応式に示される方法により製造することができる。





(式中、 R^1 は前記の定義を表わし、 R^5 は低級アルキル基もしくは低級アルカノイル基を表わす。)

すなわち、一般式(Ⅷ)で表わされフェニレンジアミン誘導体をシアナミドと反応させせることにより一般式(XI)で表わされる所望の化合物を製造することができ、ついでそれを酸無水物、酸塩化物、ハロゲン化低級アルキルなどと反応させることにより、一般式(XI)で表わされる所望の化合物を製造することができる。

また、一般式(I)で表わされる化合物の酸付加塩は、前述した方法により製造された遊離塩基を酸を用いて中和することにより容易に製造することができる。この場合の好ましい酸としては、ハロゲン化水素酸、スルホン酸、リン酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、マレイン酸、

酸マグネシウムなどの滑沢剤、カルボキシメチルセルロースカルシウム、デンプンなどの崩壊剤などと組み合わせることにより、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤とすることができる。

非経口的投与の形態としては、たとえば、水、エタノール、ポリエチレングリコール、グリセリンなどと組み合わせることにより注射用液剤とすることができる。

投与量は年齢、症状、治療効果、投与方法、投与期間により異なるが、通常、経口投与の場合には0.2～20 mg/kg/日の投与範囲で1日1～3回の範囲で投与するのが好適である。

次に、本発明の一般式(I)で表わされる各化合物の抗潰瘍作用について塩酸-エタノール潰瘍試験の方法により得られた結果により説明する。

塩酸-エタノール潰瘍試験

雄性SDラット(体重170～190g)を24時間絶食後、150 mM塩酸-60%エタノールを1 ml経口投与した。1時間後、ラットを腹

剖し胃をとり出した。2%ホルマリン液10 mlを胃内に注入し、さらに同液で10分間固定した。大わんに沿って胃を開き、実体顕微鏡下(×10)で腸胃部に発生する潰瘍の長さ(mm)を測定し、一匹当たりの合計を潰瘍係数とした。被験化合物あるいはコントロールとしての1%カルボキシメチルセルロースナトリウム(CMC-Na)は、0.5 ml/100g体重の割合で塩酸-エタノール投与30分前に経口投与した。潰瘍形成抑制率を下記の式により計算した。結果を表に示す。

前記一般式(I)の化合物およびその薬理学的に許容される酸付加塩は、胃潰瘍、十二指腸潰瘍の予防ならびに治療に用いる医薬として、化合物自体をそのまま人間を含む哺乳動物に投与することもできるが、一般には医薬として許容されうる種々の製剤組成物として、経口的あるいは非経口的に投与することができる。

処方にあたっては、前記一般式(I)の化合物を薬理学的に許容される酸付加塩の形で用いることができる。これらの化合物は、それを単独で、もしくは二種以上を適宜組み合わせ用いることができる。また、これらの化合物は、他の医薬活性成分と配合して用いてもよい。

経口での投与形態としては、上記化合物を適当な添加剤、たとえば乳糖、マンニット、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、結晶セルロースなどの賦形剤、セルロース誘導体、アラビアゴム、ゼラチンなどの結合剤、タルク、ステアリ

酸し胃をとり出した。2%ホルマリン液10 mlを胃内に注入し、さらに同液で10分間固定した。大わんに沿って胃を開き、実体顕微鏡下(×10)で腸胃部に発生する潰瘍の長さ(mm)を測定し、一匹当たりの合計を潰瘍係数とした。被験化合物あるいはコントロールとしての1%カルボキシメチルセルロースナトリウム(CMC-Na)は、0.5 ml/100g体重の割合で塩酸-エタノール投与30分前に経口投与した。潰瘍形成抑制率を下記の式により計算した。結果を表に示す。

潰瘍形成抑制率(%) =

$$\left(1 - \frac{\text{被験化合物群の潰瘍係数}}{\text{コントロール群の潰瘍係数}} \right) \times 100$$

(以下余白)

塩酸-エタノール潰瘍試験の結果

被験化合物	潰瘍形成抑制率(%)
本発明化合物 (実施例番号1)	*** 61
本発明化合物 (実施例番号2)	*** 75
本発明化合物 (実施例番号4)	*** 61
本発明化合物 (実施例番号5)	*** 69
本発明化合物 (実施例番号11)	** 42
本発明化合物 (実施例番号14)	*** 96

** P<0.01

*** P<0.005

投与量: 10mg/kg, p.o.

a) 水酸化カリウム396mgをエタノール12mlに溶解し、1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-メルカプトベンズイミダゾール1.55gを加えて溶解した。次にヨウ化メチル852mgを滴下し、室温で3時間攪拌後、溶媒を減圧下留去し、残留物に水を加え、析出した結晶をエタノール-水より再結晶し、標記化合物1.5g(90%)を得た。

b) 2-メチルチオベンズイミダゾール0.82gをジメチルホルムアミド25mlに溶解し、氷冷攪拌下、60%水酸化ナトリウム(油状)0.50gを加えた後、4-クロロメチル-2,5-ジメチルイミダゾール塩酸塩1.09gを加え、室温で2時間反応させた。反応液を氷水100ml中にあけ、析出した結晶をエタノール-水より再結晶し、標記化合物0.53g(39%)を得た。

融点: 215-217℃(分解)

IR(KBr) cm^{-1} : 1610, 1535, 1440, 1420, 1380, 740

上記のとおり、本発明の化合物は塩酸-エタノールで惹起した潰瘍モデルにおいて潰瘍の形成を強力に抑制し、防禦因子増強作用を有することが判明した。

次に、本発明の化合物の急性毒性について説明する。

後記の実施例1で得た化合物を0.5%CMC-Na溶液に投与量が0.2ml/25g体重となるように懸濁し、5週令のICR系雄性マウス5匹に単回強制経口投与し、5日間観察した結果、1000mg/kg投与において、一般状態の異常および死亡例は認められなかった。

以下に、実施例により本発明に係る化合物を具体的に詳述するが、本発明はこれら実施例により限定されるものではない。

実施例1

1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-メチルチオベンズイミダゾール

NMR(DMSO- d_6) δ : 2.15(6H, bs), 2.70(3H, s), 5.03(2H, s), 6.87-7.73(4H, m)
MS m/z : 272(M^+), 109

実施例2

1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-エチルチオベンズイミダゾール

実施例1a)と同様の方法で、1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-メルカプトベンズイミダゾールとヨウ化エチルより標記化合物を得た。

収率: 68%

融点: 173-174℃

IR(KBr) cm^{-1} : 1616, 1430, 1360, 1280, 1035, 740
NMR(CDC1 $_3$) δ : 1.35(3H, t), 2.03(6H, s), 3.23(2H, q), 5.05(2H, s), 6.90-7.68(4H

, m)

MS m/z : 286 (M^+), 109

実施例 3

1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)
メチル-2-イソブチルチオベンズイミダゾール

水酸化カリウム 362 mg をエタノール 25 ml に溶解し、1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-メルカプトベンズイミダゾール 1.29 g を加えて溶解した。次にヨウ化イソブチル 920 mg を滴下し、室温で24時間攪拌後、溶媒を減圧下留去し、残留物に水を加えてクロロホルム抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、標記化合物 1.03 g (66%) を得た。

油状物

IR (KBr) cm^{-1} : 1620, 1550,
1400, 1390, 1370, 750,
NMR (CDCl₃) δ : 0.90 (3H, s)

-6.30 (1H, m), 7.00-7.60 (4H, m), 11.00-11.60 (1H, b)
MS m/z : 298 (M^+), 109

実施例 5

2-シアノメチルチオ-1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチルベンズイミダゾール

実施例 1a) と同様の方法で、1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-メルカプトベンズイミダゾールとプロモアセトニルより標記化合物を得た。

収率: 98%

融点: 190-192°C (分解)

IR (KBr) cm^{-1} : 3200, 2250,
1615, 1540, 1450, 1420,
1380, 750

NMR (DMSO- d_6) δ : 2.10 (3H, s), 2.18 (3H, s), 4.30 (2H, s)

1.02 (3H, s), 2.03 (6H, bs),
3.15 (2H, d), 5.07 (2H, s),
6.73-7.87 (4H, m)

MS m/z : 314 (M^+), 150

実施例 4

2-アリルチオ-1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチルベンズイミダゾール

実施例 1a) と同様の方法で、1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-メルカプトベンズイミダゾールと塩化アリルより標記化合物を得た。

収率: 48%

融点: 137-138°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3050, 1445,
1425, 1360, 920, 735

NMR (DMSO- d_6) δ : 2.17 (3H, s), 3.90 (2H, dd), 5.03 (2H, s), 5.00-5.40 (2H, m), 5.67

5.10 (2H, s), 6.90-7.70 (4H, m)

MS m/z : 297 (M^+), 109

実施例 6

1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-(ヒドロキシエチル)チオベンズイミダゾール

実施例 1a) と同様の方法で、1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-メルカプトベンズイミダゾールと2-プロモエタノールより標記化合物を得た。

収率: 79%

融点: 99-100°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3050, 1610,
1460, 1440, 1425, 1330,
1290, 1065, 740

NMR (DMSO- d_6) δ : 2.10 (3H, s), 2.20 (3H, s), 3.20-3.90

(4 H, m), 5.10 (2 H, s), 7.00 - 7.30 (2 H, m), 7.30 - 7.60 (2 H, m)
MS m/z : 302 (M^+), 109

実施例 7

2-アセトニルチオ-1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチルベンズイミダゾール

実施例 3 と同様の方法で、1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-メルカプトベンズイミダゾールとクロロアセトンより標記化合物を得た。

収率: 38%

融点: 60 - 65°C (分解)

IR (KBr) cm^{-1} : 1710, 1445, 1425, 1150, 740

NMR (CDCl₃) δ : 2.10 (6 H, s), 2.27 (3 H, s), 4.22 (2 H, s),

7.55

NMR (DMSO-*d*₆) δ : 2.20 (6 H, bs), 4.10 (2 H, s), 5.17 (2 H, s), 6.87 - 7.73 (4 H, m)

MS m/z : 190

実施例 9

1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-エトキシカルボニルメチルチオベンズイミダゾール

実施例 3 と同様の方法で、1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-メルカプトベンズイミダゾールとアロモ酢酸エチルより標記化合物を得た。

収率: 63%

融点: 48 - 49°C (分解)

IR (KBr) cm^{-1} : 1740, 1440, 1300, 1160, 1030, 745

NMR (CDCl₃) δ : 1.22 (3 H, t),

5.07 (2 H, s), 6.77 - 7.73 (4 H, m)

MS m/z : 314 (M^+), 109

実施例 8

2-カルボキシメチルチオ-1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチルベンズイミダゾール

水酸化カリウム 730 mg をエタノール 25 ml に溶解し、1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-メルカプトベンズイミダゾール 1.29 g を加えて溶解した。次にクロロ酢酸 520 mg を加え、70°C で 2 時間反応後、宿錠減圧下留去した。残留物に水を加え、酢酸にて弱酸性とし、標記化合物 980 mg (62%) を得た。

融点: 230 - 235°C (分解)

IR (KBr) cm^{-1} : 1670, 1590, 1430, 1370, 1230, 905,

2.11 (6 H, bs), 4.15 (2 H, s), 4.15 (2 H, q), 5.12 (2 H, s), 6.82 - 7.68 (4 H, m)

MS m/z : 344 (M^+), 109

実施例 10

1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-モルホリノカルボニルメチルチオベンズイミダゾール

1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-エトキシカルボニルメチルチオベンズイミダゾール (実施例 9 の化合物) 425 mg にモルホリン 1 ml を加え、100°C で 16 時間反応した。反応終了後、水を加え、析出した結晶をエタノール-水より再結晶して標記化合物 320 mg (67%) を得た。

融点: 100 - 102°C (分解)

IR (KBr) cm^{-1} : 1640, 1440, 1415, 1040, 740

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.18 (6H, bs), 3.58 (8H, bs), 4.27 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.77-7.73 (4H, m) 8.37 (1H, bs)
MS m/z: 386 (M⁺), 109

実施例 11

1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-5-メトキシ-2-メチルチオベンズイミダゾール

実施例 1a)と同様の方法で、1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-メルカプト-5-メトキシベンズイミダゾールとヨウ化メチルより標記化合物を得た。

収率: 50%

融点: 167-169℃

IR (KBr) cm⁻¹: 2950, 1485, 1440, 1420, 1155

NMR (CDCl₃) δ: 2.10 (3H, s),

5.03 (2H, s), 7.07 (1H, dd), 7.40 (1H, d), 7.50 (1H, d)

MS m/z: 306 (M⁺), 109

実施例 13

1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-5-メチル-2-メチルチオベンズイミダゾール

実施例 1a)と同様の方法で、1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-メルカプト-5-メチルベンズイミダゾールとヨウ化メチルより標記化合物を得た。

収率: 34%

融点: 180-181℃

IR (KBr) cm⁻¹: 2930, 1445, 1420, 1205, 1035

NMR (CDCl₃) δ: 2.05 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.62 (3H, s), 5.02 (2H, s),

2.20 (3H, s), 2.70 (3H, s), 3.77 (3H, s), 5.10 (2H, s), 6.60-7.30 (3H, m)
MS m/z: 302 (M⁺), 109

実施例 12

5-クロロ-1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-メチルチオベンズイミダゾール

実施例 1a)と同様の方法で、5-クロロ-1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-メルカプトベンズイミダゾールとヨウ化メチルより標記化合物を得た。

収率: 69%

融点: 107-109℃ (分解)

IR (KBr) cm⁻¹: 3200, 1485, 1440, 1420, 1380, 790

NMR (DMSO-d₆+CDCl₃) δ: 2.13 (6H, s), 2.70 (3H, s),

6.72-7.30 (3H, m), 10.50-10.90 (1H, b)

MS m/z: 286 (M⁺), 178

実施例 14

2-アセチルチオ-1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチルベンズイミダゾール

1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-メルカプトベンズイミダゾール 2.5g をピリジン 50ml に溶解し、氷冷攪拌下、塩化アセチル 2.36g を滴下し、室温で1時間反応させた後、n-ヘキサンを加えて結晶をろ取した。得られた結晶を水に懸濁させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和し、析出した結晶をアセトン-n-ヘキサンより再結晶し、標記化合物 0.98g (33%) を得た。

融点: 198-199℃

IR (KBr) cm⁻¹: 1720, 1410, 1390, 1375, 1305, 1235

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.13 (3H, s), 2.23 (3H, s), 3.02 (3H, s), 5.31 (2H, s), 7.13-8.10 (4H, m)
MS m/z: 300 (M⁺), 109

実施例 15

1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-ヒドロキシベンズイミダゾール

2,5-ジメチル-4-(2-ニトロアニリノ)メチルイミダゾール 3.08 g をメタノール 50 ml に溶解し、5%パラジウム炭素 1 g、濃塩酸 2.61 g を加えて、脱解還元した。理論量の水素を消費した後、パラジウム炭素をろ別し、減圧下ろ液を留去した。残留物を水 15 ml に溶解し、氷冷下にてシアノ酸カリウム 1.05 g の水 5 ml 溶液を滴下した。滴下終了後、還流下 18 時間反応し、減圧下ろ液を留去した。析出した結晶をエタノール-水より再結晶し標記化合物 304 mg (

合物 3.85 g (40%) を得た。

融点: 174-175℃
IR (KBr) cm⁻¹: 3170, 1610, 1465, 1380, 1370, 735
NMR (DMSO-d₆+CDCl₃) δ: 2.15 (3H, s), 2.20 (3H, s), 5.20 (2H, s), 7.07-7.63 (4H, m)
MS m/z: 260 (M⁺), 109

実施例 17

2-アセトアミノ-1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチルベンズイミダゾール

60%水素化ナトリウム 1.08 g を石油エーテルで洗浄後、ジメチルホルムアミド 10 ml を加えた。氷冷下、4-クロロメチル-2,5-ジメチルイミダゾール塩酸塩 2.44 g、2-アセトアミノベンズイミダゾール 1.20 g を加えて、65℃で 15 時間反応した。反応液を氷水中にあげ、塩化

10%) を得た。

融点: 143-145℃ (分解)

IR (KBr) cm⁻¹: 1690, 1490, 1440, 1410, 730
NMR (DMSO-d₆) δ: 2.17 (6H, s), 4.75 (2H, s), 5.18 (1H, bs), 6.58-7.42 (4H, m)
MS m/z: 242 (M⁺), 109

実施例 16

2-クロロ-1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチルベンズイミダゾール

2-クロロベンズイミダゾール 5.34 g をジメチルホルムアミド 50 ml に溶解し、氷冷攪拌下、60%水素化ナトリウム (油状) 3.50 g を加えた後、4-クロロメチル-2,5-ジメチルイミダゾール塩酸塩 8.24 g を加え、室温で 2 時間反応させた。反応液を氷水 800 ml 中にあげ、析出した結晶をエタノール-水より再結晶し、標記化

ナトリウムで飽和させた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下ろ液を留去した。残留物を石油エーテルで洗浄後、アセトンを加え析出した結晶をエタノール-水より再結晶し標記化合物 594 mg (31%) を得た。

融点: 130-135℃
IR (KBr) cm⁻¹: 3450, 1690, 1540, 1400, 1160, 1140, 750
NMR (DMSO-d₆+CDCl₃+D₂O) δ: 2.25 (9H, s), 5.05 (2H, s), 6.85-7.68 (4H, m)
MS m/z: 283 (M⁺), 133

実施例 18

2-アミノ-1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチルベンズイミダゾール

2-アセトアミノ-1-(2,5-ジメチルイミ

ダゾール-4-イル)メチルベンズイミダゾール
(実施例17の化合物) 356mgを4N塩酸5
mlに溶解し、遠流下30分反応した。反応液を
3N水酸化ナトリウムで中和し、析出した結晶を
エタノール-水より再結晶し、標記化合物267
mg (80%)を得た。

融点: 123-125℃

IR (KBr) cm^{-1} : 3450, 3350,
1640, 1545, 1480, 1460,
1290

NMR (DMSO- d_6 +D $_2$ O) δ : 2.23
(3H, s), 2.70 (3H, s), 4.95
(2H, s), 6.70-7.40 (4H, m)

MS m/z : 241 (M^+), 133

実施例19

1-(2,5-ジメチルイミダゾール-
4-イル)メチル-2-メチルチオ
ベンズイミダゾール 20g

実施例20

2-アセチルチオ-1-(2,5-
ジメチルイミダゾール-4-イル)

メチルベンズイミダゾール 20g

乳糖 315g

トウモロコシデンプン 150g

上記組成の成分を均一に混合し、10%ヒドロ
キシプロピルセルロース水溶液150mlを加え、
押出し造粒機により、直径0.5mmスクリーンを
用いて顆粒とし、直ちにマルメライザーにより丸
めた後、乾燥した。この乾燥顆粒に下記組成のフ
ィルムコーティング液を、流動層造粒機を用いて、
顆粒の20(V/V)%までコーティングし、腸溶性
顆粒剤とした。

コーティング液組成:

ヒドロキシプロピルメチル

セルロースフタレート 5.0 (V/V)%

乳糖 106g
トウモロコシデンプン 37g
結晶セルロース 25g
カルボキシメチルセルロースカルシウム 10g
ステアリン酸マグネシウム 2g

上記組成の成分を均一に混合し、単発打錠機に
て直径7.5mmの枠で1錠200mgの錠剤とし
た。ついで、この錠剤に下記組成のコーティング
液をスプレーコーティングし、1錠当たり10mg
の被覆を施し、腸溶性フィルムコーティング錠剤
とした。

コーティング液組成:

ヒドロキシプロピルメチル

セルロースフタレート 8.0 (V/V)%

マイバセツト 0.4 (V/V)%

塩化メチレン 50.0 (V/V)%

イソプロピルアルコール 41.6 (V/V)%

ステアリン酸 0.25 (V/V)%

塩化メチレン 50.0 (V/V)%

エタノール 44.75 (V/V)%

実施例21

1-(2,5-ジメチルイミダゾー
ル-4-イル)メチル-2-ヒドロ

キシベンズイミダゾール 40g

乳糖 232g

トウモロコシデンプン 100g

ポリビニルピロリドン 20g

メタアクリレート・メタクリル酸

共重合体* 8g

*オイドラギットRL-100

上記組成の成分を均一に混合し、70(V/V)%
イソプロピルアルコール120mlを加え、押出
し造粒機にて0.5mmスクリーンを用いて顆粒と
し、直ちにマルメライザーにより丸めた後、乾燥

した。この乾燥顆粒に前記実施例20で用いたフィルムコーティング液を、流動層造粒機を用いて顆粒の20 (V/V) %までコーティングし、腸溶性顆粒とした。さらに、本腸溶性顆粒を2号の硬ゼラチンカプセルに充填して1カプセル内容量240mgのカプセル剤とした。

上記実施例で使用した化合物の製造例を参考例として以下に挙げる。

参考例1

2,5-ジメチル-4-(2-ニトロアニリン)
メチルイミダゾール

2-ニトロアニリン40.5gと4-クロロメチル-2,5-ジメチルイミダゾール塩酸塩80gをエタノール600mlに懸濁し、4時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残留物に水を加え、エチルエーテルで抽出することにより水層を洗浄した。次に水層を炭酸ナトリウムで中和し、析出した結晶をエタノール-水より再結晶し標記化合物

1620, 1540, 1510, 1400, 1350, 1260

NMR (CDCl₃ + DMSO-d₆) δ: 2.20 (3H, s), 2.30 (3H, s), 4.30 (2H, d), 6.97 (1H, d), 7.40 (1H, dd), 8.07 (1H, d), 8.00-8.30 (1H, b)

参考例3

4-(4-メトキシ-2-ニトロアニリン)メチル-2,5-ジメチルイミダゾール

参考例1と同様の方法で、4-メトキシ-2-ニトロアニリンと4-クロロメチル-2,5-ジメチルイミダゾール塩酸塩より標記化合物を得た。

収率: 55%

融点: 152-153℃

IR (KBr) cm⁻¹: 3440, 1570, 1520, 1400, 1220, 1040, 800

物43.0g (80%)を得た。

融点: 201-203℃

IR (KBr) cm⁻¹: 3400, 2950, 1620, 1575, 1510, 1420, 1350, 1260, 1230, 1160, 1040, 750

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.17 (3H, s), 2.30 (3H, s), 4.30 (2H, d), 6.45-8.30 (6H, m)

参考例2

4-(4-クロロ-2-ニトロアニリン)メチル-2,5-ジメチルイミダゾール

参考例1と同様の方法で、4-クロロ-2-ニトロアニリンと4-クロロメチル-2,5-ジメチルイミダゾール塩酸塩より標記化合物を得た。

収率: 65%

融点: 183-185℃

IR (KBr) cm⁻¹: 3400, 3100,

NMR (CDCl₃) δ: 2.17 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.30 (2H, d), 6.80 (1H, d), 7.13 (1H, dd), 7.57 (1H, d), 7.87-8.10 (1H, b), 9.17 (1H, bs)

参考例4

2,5-ジメチル-4-(4-メチル-2-ニトロアニリン)メチルイミダゾール

参考例1と同様の方法で、4-メチル-2-ニトロアニリンと4-クロロメチル-2,5-ジメチルイミダゾール塩酸塩より標記化合物を得た。

収率: 46%

融点: 164-166℃

IR (KBr) cm⁻¹: 3380, 1630, 1565, 1525, 1345, 1270

NMR (CDCl₃) δ: 2.17 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.26 (3H, s), 4.27 (2H, d), 6.78 (1H, d), 7.2

2 (1 H, d d), 7.77-8.10 (2 H, m)

参考例 5

1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-メルカプトベンズイミダゾール

2,5-ジメチル-4-(2-ニトロアニリノ)メチルイミダゾール 12.3 g をメタノール 600 ml に溶解し、5%パラジウム炭素 5 g と濃塩酸 10.4 g を加え水素気流中、常圧還元した。理論量の水素を消費した後、反応容器内をアルゴンガスで置換し、水酸化カリウム 9.9 g のメタノール 30 ml 溶液と二酸化炭素 7.62 g を加え、加熱還流した。反応物を放冷し、パラジウム炭素をろ別後、ろ液を減圧下濃縮し、残留物に水を加え、酢酸で pH 4 とした。不溶物をろ別し、ろ液を炭酸ナトリウムで中和し、析出した結晶をエタノール-水より再結晶し、標記化合物 7.78 g (60%) を得た。

融点: 247-251℃(分解)

7.00-7.60 (4 H, m)

参考例 7

1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-メルカプト-5-メトキシベンズイミダゾール

参考例 5 と同様の方法で、4-(4-メトキシ-2-ニトロアニリノ)メチル-2,5-ジメチルイミダゾールより標記化合物を得た。

収率: 65%

融点: 154-156℃(分解)

IR (KBr) cm^{-1} : 3170, 3120, 1630, 1460, 1445, 1430, 1305, 1175

NMR (DMSO-d₆) δ :

2.17 (3 H, s), 2.23 (3 H, s), 3.70 (3 H, s), 5.20 (2 H, s), 6.53 (1 H, d d), 6.66 (1 H, s), 7.23 (1 H, d)

IR (KBr) cm^{-1} : 1610, 1455, 1340, 1200, 740

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.13 (3 H, s), 2.20 (3 H, s), 5.23 (2 H, s), 7.60-7.66 (4 H, m)

参考例 6

5-クロロ-1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-メルカプトベンズイミダゾール

参考例 5 と同様の方法で、4-(4-クロロ-2-ニトロアニリノ)メチル-2,5-ジメチルイミダゾールより標記化合物を得た。

収率: 38%

融点: 152-154℃(分解)

IR (KBr) cm^{-1} : 3200, 1470, 1430, 1320, 1200

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.13 (3 H, s), 2.20 (3 H, s), 5.20 (2 H, s)

参考例 8

1-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル-2-メルカプト-5-メチルベンズイミダゾール

参考例 5 と同様の方法で、2,5-ジメチル-4-(4-メチル-2-ニトロアニリノ)メチルイミダゾールより標記化合物を得た。

収率: 36%

融点: 180-181℃

IR (KBr) cm^{-1} : 3160, 1465, 1320, 1200, 800

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.15 (3 H, s), 2.18 (3 H, s), 2.33 (3 H, s), 5.20 (2 H, s), 6.78-7.43 (3 H, m), 10.30-13.00 (2 H, b)

特許出願人 セリア新薬工業株式会社

代理人 弁理士 南 孝夫

